

Abstract

予後予測因子としての免疫寛容導入療法施行時の投与量

Immune tolerance therapy dose as an outcome predictor

Donna DiMichele

血友病 A および B 患者における免疫寛容導入療法 (ITT) において, ITT 成功の予測因子となり得る用量の決定は, 様々な点で重要といえる。また, インヒビターが発生した場合, それに伴って合併症の発生率も上昇することが示されている。インヒビターを消滅させる方法として, 現時点で唯一効果が証明されている治療法は ITT である。さらに, バイパス製剤を用いた治療がコスト高であること, そして ITT と比較すると有効性が低いこと, などを考慮して, Harvard 大学の医療経済学者らが Markov の決断分析を用いて行った検討では, ITT を利用した場合, 活性化プロトロンビン複合体製剤 (APCCs) を用いた治療を生涯にわたって行った場合に比べて, 平均余命は 4.5 年延長し, 生涯で 160 万ドルのコストが削減されることが示された。

しかし, この治療法はコスト高であり, 医療費償

還制度の有無にかかわらず, 極めて短期間のうちに多くの先進国においても有効な経済的資源を窮迫させる可能性がある。さらに, 発展途上国においては, ほとんどの患者がこの治療法を利用できないことはほぼ確実である。また, コスト以外の問題として, 我々は最近の経験から凝固因子製剤の供給は不安定で, 以前一般に考えられていたように無尽蔵にあるわけではないことを学んだ。最後に, ITT を必要とする可能性が最も高いのは小児患者 (患児) であるが, 患児の場合, 中心静脈カテーテルが利用可能であるか否かにかかわらず, 連日の静脈輸注には問題がある。これらの諸事情だけを考慮しても, ITT において最も費用対効果に優れた用量を明確にすることは急務であり, またこれは世界の血友病コミュニティに対して我々に課せられた責務でもある。

Table 3. Haemophilia A immune tolerance small cohort studies.

Protocol	Dosing regimen	Success rate	Success definition	Median pre IT titre (BU)	Median time on Rx (mos)
Bonn	200–300 U kg ⁻¹ day ⁻¹ (BID)	73% (86.7%)	Normal FVIII R/S	8.8 (< 10)	15.0 (14.7)
Malmö	FVIII level > 30% (TID) + IM	80% (63%)	Normal FVIII R/S	<10 (4.5)	1.3 (?)
Smith	200 U kg ⁻¹ day ⁻¹ (BID)	100%	Normal FVIII R/S	2.9	5.0
Rocino	100 U kg ⁻¹ day ⁻¹ (QD)	80%	Normal FVIII R/S	3.6	13.0
Kasper	50 U kg ⁻¹ day ⁻¹ (QD)	73%	Normal FVIII R/S	0.7	3.0
Dutch	25 U kg ⁻¹ (QOD – TIW)	83%	Inhibitor titre < 2BU, FVIII R > 50%; S > 6 h	2.5	12.0
Gruppo	100 U kg ⁻¹ week ⁻¹ + IM	63%	Negative inhibitor titre	2.5	24.0

Table 5. A combined analysis of the IITR and NAITR: success rate as a function of historical and pre-ITT titres and dosing regimen ($N = 278$).

Historical titre (BU)	Pre-ITT titre (BU)	Dose ($\text{U kg}^{-1} \text{d}^{-1}$)	Successes # (%)	
<50	<10	<50	30/36 (83%)	
		50–99	33/38 (87%)	
		100–199	18/19 (95%)	
		≥ 200	23/24 (96%)	
	10–20	<50	2/3 (67%)	
		50–199	11/14 (79%)	
		≥ 200	3/4 (75%)	
		>20	50–199	3/9 (33%)
			≥ 200	1/3 (33%)
50–200	<10	<50	8/12 (67%)	
		50–99	14/17 (82%)	
		≥ 200	3/4 (75%)	
		≥ 200	3/4 (75%)	
	10–20	50–199	2/6 (33%)	
		≥ 200	3/4 (75%)	
		>20	50–199	8/12 (67%)
			≥ 200	5/7 (71%)
		>200	<10	50–199
≥ 200	7/7 (100%)			
≥ 200	3/4 (75%)			
10–20	50–199		1/3 (33%)	
	≥ 200		3/4 (75%)	
	>20		50–199	1/23 (4%)
			≥ 200	12/18 (67%)

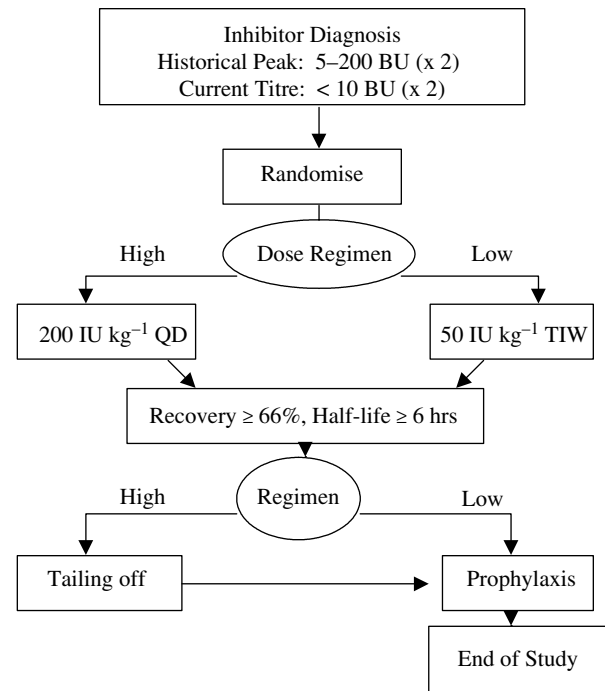


Fig. 1. International Immune Tolerance Study: treatment randomisation and course.

Abstract: S. Schulman

Abstract

持続輸注療法

Continuous infusion

S. Schulman

科学的には弱いエビデンスかもしれないが、高用量を用いた補充療法が必要な場合、持続輸注は費用対効果の改善につながることを示すエビデンスが得られており、数編の研究では必要とされる凝固因子製剤がより少量で済むことが示されている。また、1編のみではあるが、持続輸注を行った場合、出血に伴う合併症の発生がより少ないことが示されてい

た。さらに、2編ではトラネキサム酸を併用した持続輸注では出血に伴う合併症のリスクが低下することを示すエビデンスが得られていた。

今後の研究では、止血に必要とされる最小限の定常状態凝固因子レベル、無作為化デザインによるボラス投与との比較、さらにインヒビター発生リスクについて検討されなければならない。